



Βιβλιογραφική Εργασία Εμβιομηχανικής και Βιοατρικής Τεχνολογίας

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΣΑΠΟΥΝΑΣ ΙΣΙΔΩΡΟΣ
ΚΑΤΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ
02109012

[ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ]

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΛΕΩΝΙΔΑΣ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η αναζήτηση για νέα αντικαρκινικά φάρμακα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Καρκινογένεση

2.1 Βασική βιολογία του καρκινικού κυττάρου

2.2 Συμπεριφορά ενός κακοήθους όγκου

2.2.1 Διήθηση

2.2.2 Μετάσταση

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Δράση υποδοχέων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Αυξητικοί παράγοντες

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Κυτταροκίνες

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Αγγειογένεση

6.1 Αγγειογένεση με εκβλάστηση

6.2 Αγγειογένεση με εγκολεασμό

6.3 Αγγειογένεση σαν θεραπευτικός στόχος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: Χημική διέγερση στην αγγειογενετική διεργασία

7.1 FGF

7.2 MMP

7.3 Αγγειογένεση όγκων-παθολογική αγγειογένεση

7.4 Ταξινόμηση παραγόντων του VEGF

7.5 Υποδοχείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα

7.6 Αγγειογένεση όγκων-παθολογική αγγειογένεση

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: Αντιαγγειογενετική θεραπεία

8.1 Καταστροφή προϋπαρχόντων αγγείων

8.2 Αναστολής της αγγειογένεσης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: Κατηγορίες αντικαρκινικών φαρμάκων

9.1 Μονοκλωνικά αντισώματα

9.2 Αναστολείς αγγειογενετικών παραγόντων

9.3 Αγγειοστατίνη και αντι-αγγειογενετική θεραπεία των όγκων

9.4 Φάρμακα που αναστέλλουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: Νέοι στόχοι για αναστολή της αγγειογένεσης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: Αντιαγγειογενετική θεραπεία σε σύγκριση με την χημειοθεραπεία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12: Πλεονεκτήματα και Παρενέργειες της αντιαγγειογένεσης

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Αντιαγγειογενετική Θεραπεία

1. Η ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΓΙΑ ΝΕΑ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Σήμερα είμαστε σε καλύτερη θέση για τη θεραπεία του καρκίνου από ποτέ . Περισσότερο από το ήμισυ του συνόλου των ατόμων με καρκίνο σήμερα ζουν τουλάχιστον 5 χρόνια μετά τη διάγνωσή του . Η πρόοδος αυτή είναι συνέπεια των εγκυρότερων διαγνωστικών μεθόδων και των αποτελεσματικότερων αντικαρκινικών θεραπευτικών τεχνικών.

Παρόλο που η πλήρης ίαση των περισσότερων μορφών του καρκίνου που απαντώνται στον άνθρωπο είναι ανέφικτη, οι επιστήμες της Βιολογίας και της Ιατρικής κερδίζουν χώρο στη θεραπευτική αντιμετώπιση, δίνοντας ενθαρρυντικά σημεία για το μέλλον. Οι κλασσικές αντικαρκινικές θεραπείες, όπως η χημειοθεραπεία, συχνά παρουσιάζουν παρενέργειες στους ασθενείς που εφαρμόζονται, όπως συμβαίνει άλλωστε με το πλήθος σχεδόν των θεραπευτικών αντιμετώπισεων σε σοβαρές νόσους, επηρεάζοντας τη ποιότητα ζωής των ασθενών. Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει κατανοητό ότι η αποτελεσματική θεραπεία κατά του καρκίνου δεν θα είναι ένα μοναδικό «μαγικό» φάρμακο αλλά, αντίθετα, ένας συνδυασμός πολλαπλών θεραπειών που στοχεύουν σε διαφορετικές πτυχές της διαδικασίας της ογκογένεσης. Οι ασθενείς και οι γιατροί εδώ και καιρό ελπίζουν για θεραπείες του καρκίνου που θα μπορούσαν να λειτουργήσουν εξίσου καλά ή καλύτερα από αυτές που χρησιμοποιούνται στη παρούσα κλινική φάση, αλλά και με λιγότερες παρενέργειες . Η αναζήτηση νέων στόχων φαρμακευτικής παρέμβασης αποτελεί στις μέρες μας τη μεγαλύτερη πρόκληση της σύγχρονης αντικαρκινικής έρευνας.

Οι επιστήμονες έχουν μάθει πολλά τα τελευταία χρόνια για το πώς συμπεριφέρονται τα καρκινικά κύτταρα σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού. Αυτό τους βοήθησε να καταλήξουν σε στοχευμένα φάρμακα, τα οποία εστιάζουν στα καρκινικά κύτταρα χωρίς να προκαλούν τοξικές αντιδράσεις στα φυσιολογικά κύτταρα του σώματος .

Μία πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση κατά του καρκίνου είναι η αντι-αγγειογένεση. Η παρούσα εργασία θα προσεγγίσει σημεία όπως αυτά της αγγειογένεσης, της συμπεριφοράς των νεοπλασματικών κυττάρων, της αντι-αγγειογένεσης, των εγκεκριμένων αντι-αγγειογενετικών φαρμάκων που χρησιμοποιεί σήμερα η επιστήμη καθώς επίσης και κάποιων βασικών στοιχείων από τη βασική Βιολογία που είναι απαραίτητα για μία πιο άρτια κατανόηση, ακόμα και από μη υγειονομικούς επιστήμονες.

2.ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

2.1. ΒΑΣΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

Τα καρκινικά κύτταρα δεν υπάκουνε σε σήματα ελέγχου, αύξησης και διαίρεσης. Έτσι διαιρούνται ξανά και ξανά πολλαπλασιαζόμενα συνεχώς. Επίσης χάνουν την απόπτωση (τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο). Μαθαίνουν να διαιρούνται χωρίς να υπακούν σε κλασσικά σήματα έλεγχου, και τερματισμού της διαίρεσης και της απόπτωσης.

Ένα κύτταρο μπορεί να πεθάνει όταν υποστεί καταστροφή στο DNA ή γεράσει. Τότε παράγονται πρωτεάσες, υδρολυτικά ένζυμα, που το διαλύουν. Μόλις μεγαλώσει λίγο ο σχηματισμός των κύτταρων αρχίζει να εκλύει παράγοντες όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, VEGF, ώστε να δημιουργήσει αγγεία, να προκαλέσει δηλαδή αγγειογένεση προκειμένου να εξασφαλίσει οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά. Χωρίς αγγειογένεση μία νεοπλασματική οντότητα δεν μπορεί να ξεπεράσει το μέγεθος του μισού εκατοστού σε διάμετρο.

Τα κύτταρα έχουν μια συγκεκριμένη διάρκεια ζωής που καθορίζεται από τα τελομερή (τμήματα στο τέλος των χρωμοσωμάτων) που παράγουν την απόπτωση και βρίσκονται στις άκρες του DNA. Μετά από ένα αριθμό διαιρέσεων το DNA μικραίνει δραματικά, τα τελομερή ενώνονται και το κύτταρο καταστρέφεται. Το καρκινικό κύτταρο για να αποφύγει την απόπτωση, παράγει την τελομεράση, μπλοκάρει τα τελομερή, τα πολλαπλασιάζει και προσφέρει πολλές περισσότερες κυτταρικές διαιρέσεις. Γίνεται κατά κάποιον τρόπο αθάνατο. Έπειτα αρχίζει η διαδικασία της μετάστασης, η αποστολή καρκινικών κύτταρων σε άλλα μέρη του σώματος. Σπανίως πεθαίνει κάποιος από τον πρωτογενή όγκο. Όλοι σχεδόν καταλήγουν από τις μεταστάσεις και την καχεξία, υποθρεψία και λοιμώξεις που αυτές προκαλούν. Για να επιβιώσει και να εξελιχτεί παραπέρα το κύτταρο πρέπει να αποφύγει την ανοσοεπιτηρήση από τα NK, T-λεμφοκύτταρα και B-λεμφοκύτταρα. Έτσι, κρύβεται σε συσσωματώματα αιμοπεταλίων, εξαφανίζει πρωτεΐνες στόχους, και κυρίως, συγκεντρώνει γύρω του μακροφάγα τα όποια απενεργοποιεί και χρησιμοποιεί σαν δούλους για θρέψη και προστασία. Με την παράγωγή κυτοκινών εξοντώνει και αδρανοποιεί T-λεμφοκύτταρα και δημιουργεί ένα τοίχος από συνδετικό ιστό.

Έτσι τελικά σε έναν όγκο, έχουμε ένα συνονθύλευμα από διαφορετικά κύτταρα, μικρή μερίδα των οποίων είναι τελικά τα καρκινικά, τα υπόλοιπα είναι συνδετικός ιστός, αγγειακό δίκτυο, ινώδη στοιχεία, νεκρώσεις στο κέντρο, μακροφάγα, λεμφοκύτταρα κλπ

2.2. ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΕΝΟΣ ΚΑΚΟΗΘΟΥΣ ΟΓΚΟΥ

Ο κακοήθης φαινότυπος ορίζεται από 2 βασικές αρχές συμπεριφοράς, τη διήθηση και τη μετάσταση.

2.2.1. ΔΙΗΘΗΣΗ

Η διηθητική ανάπτυξη των όγκων είναι δυνατόν να υποδιαιρεθεί στα εξής βήματα:

1. Λύση των επαφών μεταξύ των κυττάρων
2. Ενζυματική υποβάθμιση και αλλοίωση του εξωκυττάριου στρώματος (ECM)
3. Μετακίνηση των νεοπλασματικών κυττάρων μέσω αιματικής ή λεμφικής κυκλοφορίας
4. Εγκατάσταση σε νέες απομακρυσμένες θέσεις.

Για να γίνει η διήθηση απαιτείται να αποκολληθούν κάποια καρκινικά κύτταρα από τον αρχικό όγκο δηλαδή την αρχική μάζα. Αυτό μπορεί να γίνει επειδή τα καρκινικά κύτταρα χάνουν τους μεταξύ τους δεσμούς που τα συνδέουν. Οι δεσμοί μεταξύ των καρκινικών κυττάρων είναι κάποιες πρωτεΐνες που λέγονται καντχερίνες και φέρνουν σε στενή επαφή τα καρκινικά κύτταρα το ένα κολλημένο με το άλλο. Σε απουσία των καντχερινών παρατηρείται λύση των καρκινικών κυττάρων. Τα αποκολλημένα καρκινικά κύτταρα είναι έτοιμα να ταξιδέψουν σε απομακρυσμένες θέσεις και να δημιουργήσουν νέες αποικίες. Για να συνεχιστεί η διήθηση διάφορα υδρολυτικά ένζυμα όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες, υδρολυτικά ένζυμα εκλυόμενα πρωτεύοντος από τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, διασπούν και καταστρέφουν τον υγιή ιστό που περιβάλλει το καρκίνο, και έτσι τα καρκινικά κύτταρα που αποκολλήθηκαν μπορούν να μετακινηθούν με αμοιβαδοειδή κίνηση μέσα στους χώρους που άνοιξαν/δημιούργησαν οι μεταλλοπρωτεϊνάσες με τη καταστροφή του υγιούς ιστού που περιβάλλει το καρκίνο.

2.2.2 ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ

Σημαίνει παράσυρση των νεοπλασματικών κύτταρων από τον αρχικό τους χώρο σε μια άλλη πιο απομακρυσμένη θέση όπου θα δημιουργήσουν ένα δεύτερο καρκίνο. Η μετακίνηση αυτή μπορεί να γίνει είτε αιματογενώς είτε λεμφογενώς ή και καμιά φορά μέσω υγρών από σωματικές κοιλότητες. Η μετάσταση πολύ απλοϊκά θα μπορούσε περιγράψει σε μερικά πολύ απλά και εύκολα κατανοητά βήματα όπως :

-ευδαγγείωση. Δηλαδή καρκινικά κύτταρα που αποκολλήθηκαν από τον αρχικό όγκο μπορούν να μετακινηθούν αμοιβαδοειδώς όπως αναφέρθηκε πιο πριν σε μια μικρή απόσταση έως να συναντήσουν το πρώτο αγγείο. Εκεί θα προσπαθήσουν να εισχωρήσουν μέσα στο αγγείο αυτό ανάμεσα από τα ενδοθηλιακά του κύτταρα και έτσι με αυτό το τρόπο να μπουν στη κυκλοφορία ότι αίματος.

-παράσυρση. Δηλαδή να μετακινηθούν εντός των αγγείων τα καρκινικά αυτά κύτταρα σύμφωνα με τη ροή του αγγείου δηλαδή σύμφωνα με τη ροή και τη κατεύθυνση του αίματος η της λέμφου.

-εξαγγείωση. Δηλαδή τα καρκινικά κύτταρα που είναι ήδη μέσα στο αγγείο θα πρέπει κάποια στιγμή να βγουν από αυτό. Καταρχήν για να μπορούν να κυκλοφορούν μέσα στο αίμα του αγγείου χωρίς να εξουδετερώνονται από τον ανοσολογικό μηχανισμό του οργανισμού θα πρέπει με κάποιο τρόπο να τον ξεγελάσουν. Άρα στη περίπτωση αυτή τυλίγονται με αιμοπετάλια ή και μακροφάγα και δημιουργούν αυτό που λέγεται καρκινικό έμβολο, το οποίο ξεφεύγει της αναγνώρισης από τον ανοσολογικό μηχανισμό. Έτσι το καρκινικό έμβολο επιζεί και αφού ταξιδέψει μέσα στο αγγείο και φτάσει σε μια απομακρυσμένη θέση, θα προσκολληθεί σε ένα τοίχωμα του αγγείου . Με τη βοήθεια ενζύμων αποδόμησης θα καταστρέψουν ένα μικρό μέρος του αγγείου αυτού και θα ξεχυθούν εξωαγγειακά πλέον στον ιστό. Εκεί δημιουργούν μια νέα αποικία.

3.ΔΡΑΣΗ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Τα περισσότερα φάρμακα προκαλούν τις δράσεις τους αλληλεπιδρώντας εκλεκτικά με ειδικές πρωτεΐνες του κυττάρου που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη ή το κυτταρόπλασμα ή/και τον πυρήνα. Οι πρωτεΐνες αυτές ονομάζονται υποδοχείς και υπάρχουν φυσιολογικά στα κύτταρα, όπου αλληλεπιδρούν με ενδογενείς προσδέτες και διεγείρουν συγκεκριμένες λειτουργίες, για παράδειγμα σύσπαση λείων μυών ή έκκριση πρωτεϊνών. Οι ενδογενείς προσδέτες είναι συνήθως νευροδιαβιβαστές, ορμόνες, αυξητικοί παράγοντες κυτταροκίνες.

4. ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Μόρια που ρυθμίζουν την αύξηση και τη διαίρεση των κυττάρων στους πολυκύτταρους οργανισμούς. Παράγονται από τα διάφορα κύτταρα, εκκρίνονται στον εξωκυτταρικό χώρο και δρουν σε γειτονικά κύτταρα ή/και στα κύτταρα από τα οποία απελευθερώθηκαν. Τα φάρμακα που εμπλέκονται στη ρύθμιση της δράσης των αυξητικών παραγόντων είναι σχετικά νέα φάρμακα και είναι ανταγωνιστές των υποδοχέων τους (η κετουξιμάβη είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα του αυξητικού επιδερμικού παράγοντα EGFR), ή παρεμβαίνουν σε κάποιο στάδιο στο μονοπάτι μεταγωγής του μηνύματος μετά από δέσμευση του αυξητικού παράγοντα στον υποδοχέα του (π.χ η γεφιτινίμη είναι εκλεκτικός αναστολέας της κινάσης τυροσίνης του EGFR),ή αναστέλλουν τη σύνθεση ή και τη δράση του αυξητικού παράγοντα(π.χ η μπεβασιζουμάβη δεσμεύεται άμεσα και αναστέλλει τη δράση του αυξητικού παράγοντα των ενδοθηλιακών κυττάρων VEGF).

5.ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Μόρια πρωτεϊνικής και γλυκοπρωτεϊνικής φύσης που παράγονται από πολλούς τύπους κυττάρων και εμπλέκονται σε πολλές κυτταρικές λειτουργίες, με σημαντικό ρόλο σε ανοσολογικές φλεγμονώδεις και λοιμώδεις παθήσεις. Τα φάρμακα που εμπλέκονται στη ρύθμιση της δράσης των κυτταροκινών είναι ανταγωνιστές των υποδοχέων τους, αναστέλλουν τη σύνθεση ή/και τη δράση της κυτταροκίνης,ή δρουν ως διαλυτοί υποδοχείς (π.χ η ετανερσέπτη δεσμεύει και αδρανοποιεί τον TNF).

6. ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ

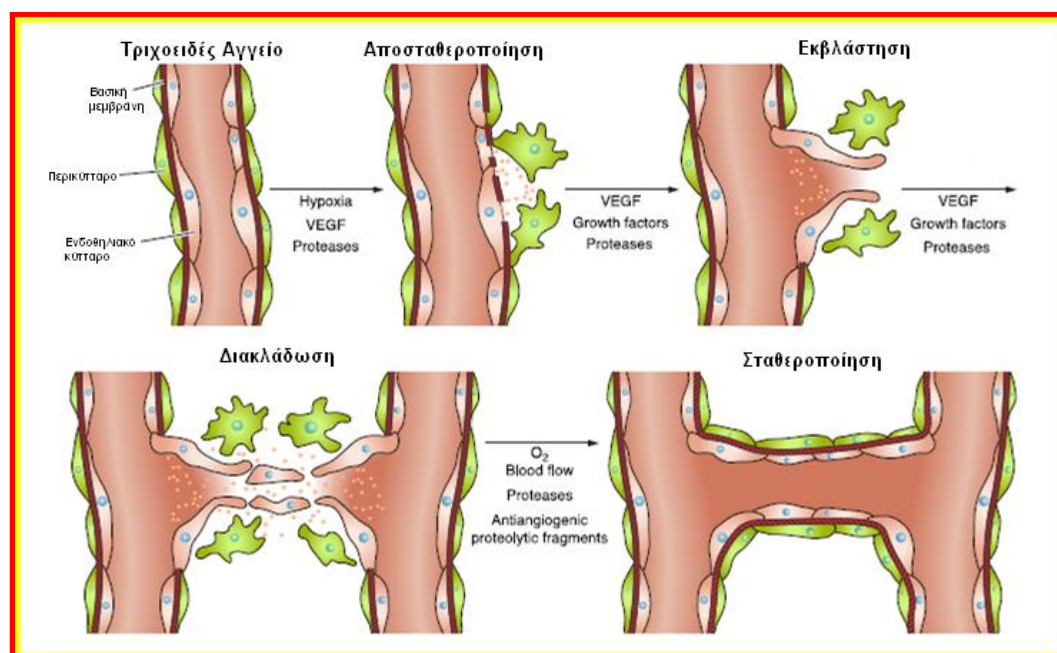
Όλοι οι ιστοί χρειάζονται παροχή αίματος. Τα κύτταρα των θηλαστικών πρέπει να απέχουν το πολύ 100-200 μm από τα γειτονικά αγγεία για να έχουν παροχή O_2 . Η αγγειογένεση είναι η φυσιολογική διαδικασία η οποία περιλαμβάνει την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων. Ο σχηματισμός των αιμοφόρων αγγείων επιτυγχάνεται μέσω δύο διαδικασιών, της νεοαγγειογένεσης και της αγγειογένεσης, ανάλογα το στάδιο ανάπτυξης του οργανισμού. Νέο-αγγειογένεση είναι η δημιουργία αιμοφόρων αγγείων *de novo* από αγγειοβλάστες (αδιαφοροποίητα προγονικά κύτταρα μεσοδέρματος). Παρατηρείται κυρίως κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, ίσως όμως να λαμβάνει χώρα και σε ενήλικες. Ο σχηματισμός αγγείων που προκύπτουν ως διακλαδώσεις προϋπαρχόντων αγγείων καλείται αγγειογένεση. Η αγγειογένεση διαχωρίζεται σε αγγειογένεση με εκβλάστηση και σε αγγειογένεση με εγκολεασμό. Η αγγειογένεση είναι μία φυσική και ζωτικής σημασίας διαδικασία για την αύξηση και ανάπτυξη, καθώς επίσης και για την ίαση τραυμάτων. Παρόλα αυτά είναι και ένα βασικό βήμα για την μετάπτωση των όγκων από κατάσταση ηρεμίας σε μία κακοήγη κατάσταση, οδηγώντας στη χρήση αναστολέων της αγγειογένεσης. Ο προσδιορισμός ενός διάχυτου αγγειογενετικού παράγοντα από όγκους πραγματοποιήθηκε πρώτα από τους Greenblatt και Shubik το 1968.

6.1. ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ ΜΕ ΕΚΒΛΑΣΤΗΣΗ

Η αγγειογένεση με εκβλάστηση ήταν η πρώτη αναγνωρισμένη μορφή αγγειογένεσης και η οποία επέρχεται σε αρκετά καλά αναγνωρισμένα στάδια. Πρώτον, βιολογικά σήματα γνωστά ως αγγειογενετικοί αυξητικοί παράγοντες ενεργοποιούν υποδοχείς που βρίσκονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Δεύτερον, τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα αρχίζουν να εκκρίνουν ένζυμα που καλούνται πρωτεάσες τα οποία υποβαθμίζουν τη βασική μεμβράνη και επιτρέπουν στα ενδοθηλιακά κύτταρα να διαφύγουν από τον υπάρχοντα ενδοθηλιακό τοίχο. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα στη συνέχεια πολλαπλασιάζονται στην περιβάλλουσα θεμέλια ουσία και δημιουργούν στερεές εκβλαστήσεις οι οποίες συνδέονται με γειτονικά αγγεία. Όσο μεγαλώνουν οι εκβλαστήσεις προς τη πηγή του αγγειογενετικού διεγέρτη, τα ενδοθηλιακά κύτταρα μεταναστεύουν το ένα μετά το άλλο χρησιμοποιώντας μόρια προσκόλλησης οι οποίες καλούνται ιντεγκρίνες. Αυτές οι εκβλαστήσεις στη πορεία σχηματίζουν θηλιές προκειμένου να φτιάξουν έναν πλήρες αυλό αγγείου όσο τα κύτταρα μεταναστεύουν στη περιοχή της αγγειογένεσης. Η εκβλάστηση πραγματοποιείται σε ένα ποσοστό αρκετών χιλιοστών την ημέρα και καθιστά ικανά τα νέα αγγεία να μεγαλώνουν κατά μήκος του αγγειακού δικτύου. Είναι σημαντικά διαφοροποιημένες από την διαδικασία της διαχωριστικής αγγειογένεσης.

6.2. ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ ΜΕ ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟ

Ο εγκολεασμός, γνωστός ως αγγειογένεση με διαχωρισμό, πρωτοπαρατηρήθηκε σε νεογνά αρουραίων. Σε αυτή τη μορφή αγγειακού σχηματισμού, το τριχοειδικό τοίχωμα εκτείνεται μέσα στον αυλό προκειμένου να διαιρέσει ένα απλό αγγείο σε δύο νέα. Υπάρχουν τέσσερις φάσεις αγγειογένεσης με εγκολεασμό. Πρώτον τα δύο αντιτιθέμενα τριχοειδικά τοιχώματα εγκαθιστούν μία ζώνης σύνδεσης. Δεύτερον, οι κόμβοι των ενδοθηλιακών κυττάρων αναγνωρίζονται και η αγγειακή διπλοστιβάδα διατρυπάτε προκειμένου να επιτρέψει τους αυξητικούς παράγοντες και τα κύτταρα να διεισδύσουν μέσα στον αυλό. Τρίτον, ένας πυρήνας δημιουργείται μεταξύ των δύο νέων αγγείων στη ζώνη σύνδεσης η οποία συμπληρώνεται με περικύτταρα και μυοϊνοβλάστες. Αυτά τα κύτταρα αρχίζουν να σχηματίζουν ίνες κολλαγόνου μέσα στον πυρήνα προκειμένου να ωθήσουν την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία για ανάπτυξη του αγγειακού αυλού. Τέλος, ο πυρήνας μετασχηματίζεται χωρίς αλλαγές σε μία βασική δομή. Ο εγκολεασμός είναι βασικός επειδή αναδιοργανώνει τα υπάρχοντα κύτταρα. Επίσης, επιτρέπει μία συντριπτική αύξηση στον αριθμό των τριχοειδών χωρίς να πραγματοποιεί αύξηση στον αριθμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην εμβρυϊκή ανάπτυξη εξαιτίας του γεγονότος που δεν υπάρχουν αρκετές πηγές στο να δημιουργήσουν ένα πλούσιο μικροαγγειακό δίκτυο με νέα κύτταρα .



6.3. ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ ΣΑΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ

Η αγγειογένεση μπορεί να είναι ένας στόχος για ασθένειες οι οποίες χαρακτηρίζονται είτε από φτωχή αγγείωση ή ανώμαλο αγγειακό δίκτυο. Εφαρμογή συγκεκριμένων ενώσεων που μπορεί να διεγείρουν ή να αναστέλλουν την δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων μπορεί να βοηθήσουν να καταπολεμήσουν αυτές τις ασθένειες. Η παρουσία αιμοφόρων αγγείων εκεί όπου δεν θα υπάρχουν μπορεί να επηρεάσουν τις μηχανικές ιδιότητες των ιστών, αυξάνοντας τις πιθανότητες αποτυχίας. Η απουσία αιμοφόρων αγγείων στην επιδιόρθωση ή αλλιώς μεταβολικά ενεργοί ιστοί μπορεί να αναστέλλουν την επιδιόρθωση ή άλλες απαραίτητες λειτουργίες. Αρκετές ασθένειες όπως οι χρόνιες ισχαιμικές βλάβες, είναι το αποτέλεσμα της αποτυχίας ή της ανεπάρκειας δημιουργίας αιμοφόρων αγγείων και μπορεί να αντιμετωπιστούν με τοπική διεύρυνση των αιμοφόρων αγγείων, οδηγώντας έτσι σε τοποθέτηση νέες θρεπτικές ουσίες, διευκολύνοντας την επιδιόρθωση. Άλλες ασθένειες, όπως η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, η οποία μπορεί να δημιουργείται από τοπική διεύρυνση των αιμοφόρων αγγείων, συγκρούεται με τη φυσιολογική διαδικασία. Οι μοντέρνες κλινικές εφαρμογές των αρχών της αγγειογένεσης μπορεί να διαιρεθούν σε δύο κύριες περιοχές: αντι-αγγειογενετικές θεραπείες και προ-αγγειογενετικές θεραπείες. Ενώ οι αντι-αγγειογενετικές θεραπείες στοχεύουν στη μάχη του καρκίνου και των κακοηθειών, οι οποίες απαιτούν αφθονία οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών για τον πολλαπλασιασμό, οι προ-αγγειογενετικές θεραπείες διευρύνουν τις επιλογές για θεραπεία καρδιαγγειακών ασθενειών, τη πρώτη σε συχνότητα αιτία θανάτου στον δυτικό κόσμο.

7. ΧΗΜΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ

Η χημική διέγερση στην αγγειογένεση πραγματοποιείται μέσα από διάφορες αγγειογενετικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένου αρκετών αυξητικών παραγόντων.

7.1.FGF

Η οικογένεια των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών (FGF) με τα μέλη τους FGF-1 (όξινοFGF) και FGF-2 (βασικόFGF) αποτελούνται στις μέρες μας από το λιγότερο 22 γνωστά μέλη . Γενικά οι FGFs διεγείρουν μια ποικιλία κυτταρικών λειτουργιών με δέσμευσή τους στους FGF υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων παρουσία πρωτεογλυκάνων. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων δίνει την γένεση ενός σήματος μεταγωγής με τη μορφή καταρράκτη ο οποίος οδηγεί στην ενεργοποίηση του γονιδίου και σε διαφορετικές βιολογικές απαντήσεις, συμπεριλαμβανομένου της κυτταρικής διαφοροποίησης, του πολλαπλασιασμού και της μητρικής διάλυσης, ως εκ τούτου δίνει την έναρξη μιας μιτογόνου διαδικασίας, κρίσιμης για την ανάπτυξη των ενδοθηλιακών κυττάρων, των ινοβλαστών και των λείων μυϊκών κυττάρων. Ο FGF-1 διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση όλων των κυτταρικών τύπων που είναι απαραίτητοι για την κατασκευή αρτηριών, συμπεριλαμβανομένου και των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λείων μυϊκών κυττάρων

7.2.MMP

Μια άλλη σημαντική συμβολή στην αγγειογένεση είναι οι πρωτεΐνες matrix metalloproteinase (MMP). Οι Πρωτεΐνες MMPs βοηθούν στην υποβάθμιση των πρωτεϊνών που κρατούν τα τοιχώματα των αγγείων στερεά. Αυτή η πρωτεόλυση επιτρέπει στα ενδοθηλιακά κύτταρα να διαφύγουν στο διάμεσο χώρο, όπως φαίνεται στη βλάστηση της αγγειογένεσης. Η αναστολή των πρωτεϊνών MMPs εμποδίζει το σχηματισμό νέων τριχοειδών . Αυτά τα ένζυμα είναι αυστηρά ρυθμισμένα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας διαμόρφωσης των αγγείων, γιατί η καταστροφή του εξωκυττάριου χώρου θα μείωνε την ακεραιότητα της μικροκυκλοφορίας .

7.3. ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ (VEGF)

Ο κυρίαρχος παράγων που ελέγχει την αγγειογένεση είναι ο αυξητικός παράγων του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF), ο οποίος είναι ένα 35- 45-kD διμερές πολυπεπτίδιο. Αποτελεί τμήμα ενός συστηματικού μηχανισμού ο οποίος αποκαθιστά την παροχή οξυγόνου στους ιστούς όταν η αιμάτωση είναι ανεπαρκής. Η φυσιολογική δραστηριότητα του VEGF είναι η δημιουργία νέων αγγείων κατά την διάρκεια της εμβρυικής ανάπτυξης, μετά από τραυματισμό, μετά από μυϊκή άσκηση , ο σχηματισμός παράπλευρης κυκλοφορίας σε αποφραγμένα αγγεία και η διατήρηση της φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης. Η υπερβολική έκφραση του VEGF μπορεί να οδηγήσει σε νόσο. Οι όγκοι δεν μπορούν να αναπτυχθούν πέρα από ένα περιορισμένο μέγεθος χωρίς να έχουν επαρκή αιμάτωση για αυτό το λόγο ο VEGF που παράγεται από τα καρκινικά κύτταρα είναι απαραίτητος για την περαιτέρω ανάπτυξη και μετάσταση του όγκου. Η υπερέκφραση του VEGF μπορεί να προκαλέσει αγγειακή νόσο σε αρκετά σημεία του ανθρώπινου σώματος όπως στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του ματιού. Ο όρος VEGF στην πραγματικότητα αναφέρεται σε μια οικογένεια αυξητικών παραγόντων που περιλαμβάνουν επτά διαφορετικές πρωτεΐνες, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, τον πλάκουντιακό αυξητικό παράγοντα (PIGF) 1 και 2. Αυτή η ομάδα αυξητικών παραγόντων έχει πολλή σημαντική δράση τόσο στον αρχικό σχηματισμό του εμβρυικού κυκλοφορικού συστήματος όσο και στην ανάπτυξη νέων αγγείων στο υπάρχον κυκλοφορικό σύστημα.

7.4. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ VEGF

Το πιο σημαντικό μέλος της ομάδας των αυξητικών παραγόντων που συνιστούν τον αυξητικό παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου είναι ο VEGF-A. Τα υπόλοιπα μέλη, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D και ο πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας (PlGF) 1 και 2, ανακαλύφθηκαν αργότερα και μέχρι την ανακάλυψη τους ο VEGF-A αναφερόταν απλά ως VEGF. Έχει ανακαλυφτεί και ένας αριθμός πρωτεϊνών που σχετίζονται με τον VEGF οι οποίες είναι κωδικοποιημένες στο γεννητικό υλικό ιών (VEGF-E) καθώς και στο δηλητήριο κάποιων φιδιών (VEGF-F) . Στο παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι κυριότεροι αυξητικοί παράγοντες της οικογένειας του VEGF καθώς και η κύρια δράση τους.

ΕΙΔΟΣ	ΔΡΑΣΗ
VEGF-A	<ul style="list-style-type: none">• Αγγειογένεση<ul style="list-style-type: none">↑ Μετανάστευσης των ενδοθηλιακών κυττάρων↑ Μίτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων↑ Δραστηριότητας της μονοοξυγενάσης του μεθανίου↑ Δραστηριότητας του αβν3Δημιουργία του εσωτερικού αυλού των αγγείωνΔημιουργία θυριδωτού ενδοθηλίου• Χημειοταξία για μακροφάγα και κοκκιοκύτταρα• Αγγειοδιαστολή (έμμεσα μέσω της απελευθέρωσης NO)
VEGF-B	Εμβρυική αγγειογένεση
VEGF-C	Λεμφαγγειογένεση
VEGF-D	Απαραίτητος για την ανάπτυξη του λεμφαγγειακού δικτύου που περιβάλλει τα βρογχιόλια του πνεύμονα
PlGF	Σημαντικός στην εμβρυϊκή αγγειογένεση. Επίσης συμμετέχει στην αγγειογένεση που σχετίζεται με ισχαιμία, φλεγμονή, επούλωση τραύματος και καρκίνο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Η δράση του VEGF-A έχει μελετηθεί κυρίως σε κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου, όπως υποδηλώνει και το όνομα του μολονότι έχει επίδραση και σε άλλους κυτταρικούς πληθυσμούς όπως κύτταρα του νευρικού συστήματος, καρκινικά κύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα του νεφρού ενώ παρακινεί και την μετανάστευση των μονοκυττάρων, μακροφάγων.

7.5. ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΥ ΑΥΞΗΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

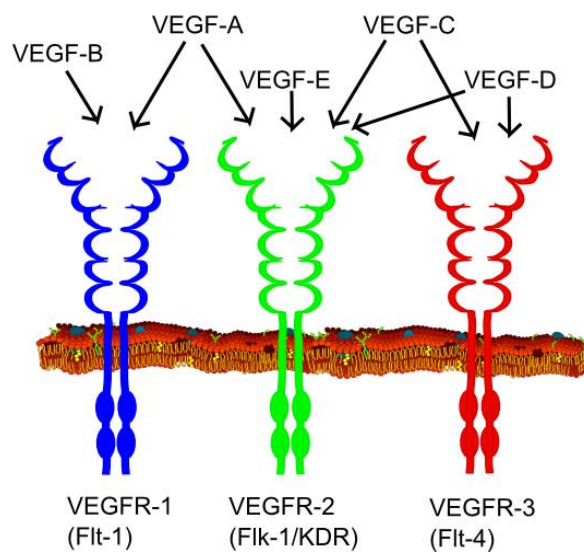
Όλα τα μέλη της οικογένειας του VEGF διεγείρουν τις κυτταρικές αντιδράσεις μέσω της σύζευξης με ειδικούς υποδοχείς τυροσινικής κινάσης (VEGFRs) στην κυτταρική επιφάνεια. Το μόριο του VEGF τους διμεροποιεί και οδηγεί σε ενδοκυτταρική μετάδοση του σήματος μέσω τρανσφοροριλίσωσης. Ο VEGF συνδέεται με 3 πρωταρχικούς υποδοχείς και 2 συνυποδοχείς. Οι δυο από τους πρωταρχικούς υποδοχείς ο VEGFR-1 και ο VEGFR-2 σχετίζονται με την αγγειογένεση. Ο τρίτος πρωταρχικός υποδοχέας, ο VEGFR-3, σχετίζεται με την λεμφαγγειογένεση. Οι υποδοχείς του VEGF αποτελούνται από ένα εξωκυτταρικό τμήμα επτά ανοσοσφαιρινών, ένα ενδομεμβρανικό τμήμα που παίζει κυρίως το ρόλο γέφυρας μεταξύ του εξωκυτταρικού και του ενδοκυτταρικού τμήματος που περιέχει ένα τμήμα τυροσινικής κινάσης. Ο VEGF-A συνδέεται στον VEGFR-1(Flt-1) και στον VEGFR-2(KDR/Flt-1). Ο VEGFR-2 φαίνεται να μεσολαβεί σε όλες τις γνωστές κυτταρικές απαντήσεις στον VEGF. Η λειτουργικότητα του VEGFR-1 δεν είναι τόσο καλά καθορισμένη αν και πιστεύεται ότι ρυθμίζει την σηματοδότηση του VEGFR-2. Μια άλλη λειτουργία του VEGFR-1 είναι ίσως να δρα απλά σαν ένα μέσο παραπλάνησης απομονώνοντας τον VEGF και μη επιτρέποντας του να συνδεθεί στον VEGFR-2. Κάτι τέτοιο φαίνεται να είναι πολύ σημαντικό κατά την αγγειογένεση που λαμβάνει χώρα στο έμβρυο. Οι VEGF-C και VEGF-D αλλά όχι ο VEGF-A συνδέονται με τον τρίτο υποδοχέα VEGFR-3 που ρυθμίζει την λεμφαγγειογένεση.

Πρόσφατα, δείχθηκε πως ο VEGF-C είναι ένας σημαντικός επαγωγέας της νευρογένεσης σε πειράματα σε ποντικό, χωρίς να ασκήσει αγγειογενετικές δράσεις.

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι πρωταρχικοί υποδοχείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, η κύρια δράση στην οποία μεσολαβούν καθώς και οι συνδέσεις τους.

Υποδοχείς	Δράση	Συνδέσεις
VEGFR-1	Συμβάλλει στην εμβρυική αγγειογένεση	VEGF-A VEGF-B PlGF
VEGFR-2	Μεσολαβεί στις περισσότερες αγγειογενετικές δράσεις του VEGF	VEGF-A VEGF-C VEGF-D VEGF-E
VEGFR-3	Προωθεί την λεμφαγγειογένεση	VEGF-C VEGF-D

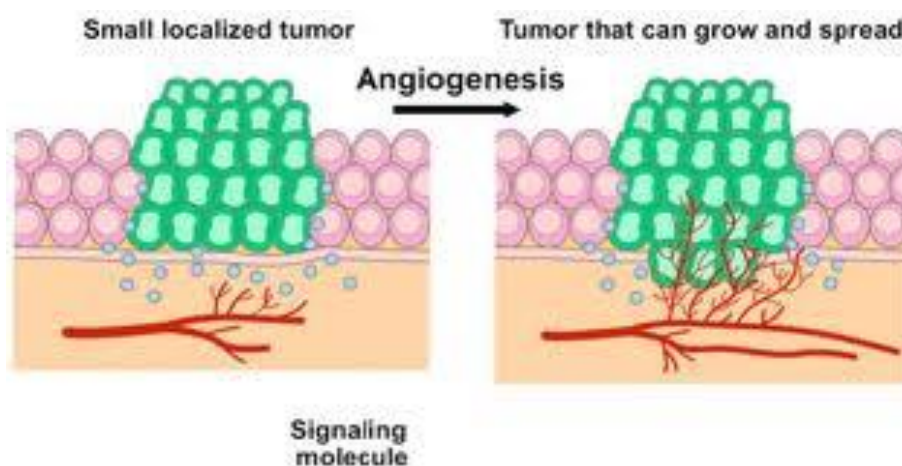
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.



Τύποι του VEGF και οι υποδοχείς τους.

7.6. ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ ΟΓΚΩΝ-ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ

Η αγγειογένεση απαιτείται επίσης και για την επιβίωση, ανάπτυξη ή για τη μετάσταση ενός όγκου. Μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα μπορεί να ξεφύγουν από έναν όγκο, να εισέλθουν στο φλεβικό αίμα, και να μεταφερθούν σε μια απόμακρη περιοχή, όπου μπορούν να εμφυτευτούν και να αρχίσει η ανάπτυξη ενός δευτερογενούς όγκου. Τα σύγχρονα στοιχεία δείχνουν ότι τα αγγεία σε ένα δεδομένο στερεό όγκο μπορεί στην πραγματικότητα να είναι σαν μωσαϊκά αγγεία, που αποτελούνται από ενδοθηλιακά κύτταρα και από κύτταρα του όγκου. Αγγειογένεση είναι η διαδικασία έκφυσης νέων τριχοειδών από προϋπάρχοντα αιμοφόρα αγγεία και απαιτείται για τη συνέχιση της αύξησης των καρκίνων, είτε είναι πρωτοπαθείς είτε μεταστατικοί. Κατά την απουσία νέων αγγείων που τροφοδοτούν με θρεπτικά υλικά και απομακρύνουν τα άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού των κυττάρων, οι κακοήθεις όγκοι δεν αναπτύσσονται περισσότερο από 1 με 2 χιλιοστά σε διάμετρο. Μεταξύ των μορίων που έχουν την ικανότητα να διεγείρουν μία αγγειογενετική αντίδραση είναι οι FGF, TGF, TNF, VEGF, PDGF και EGF.



Αγγειογένεση σε περιβάλλον κακοήθειας

8.ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο ρόλος της αγγειογένεσης στον καρκίνο έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον αρκετών ερευνητών. Η υπόθεση ότι η αγγειογένεση είναι σημαντική για την ανάπτυξη των όγκων διατυπώθηκε ξεκάθαρα για πρώτη φορά πριν από σαράντα χρόνια από τον Judah Folkman, ο οποίος παρατήρησε ότι χωρίς δημιουργία νέων αγγείων η διάμετρος των όγκων μεγαλώνει μόνο μερικά χιλιοστά. Η δημιουργία νέων αγγείων στη μάζα του όγκου συμβάλλει στην περαιτέρω ανάπτυξη του και τη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων.

Υπάρχουν δυο τρόποι στόχευσης των αγγείων, που και οι δύο είναι αποτελεσματικοί στην αναστολή της ανάπτυξης ή μετάστασης των όγκων:

8.1. Καταστροφή προϋπαρχόντων αγγείων

Τα αγγεία στους όγκους φαινοτυπικά και ιστολογικά είναι διαφορετικά από αυτά των φυσιολογικών ιστών και θα μπορούσαν να αναγνωριστούν εκλεκτικά από ειδικά σχεδιασμένες ενώσεις. Μόρια-στόχοι που εκφράζονται εκλεκτικά στα ενδοθηλιακά κύτταρα των όγκων περιλαμβάνουν μόρια κυτταρικής προσκόλλησης, πρωτεΐνες του εξωκυτταρικού υλικού και υποδοχείς αυξητικών παραγόντων. Ενώσεις που δεσμεύονται στην τουμπουλίνη, όπως είναι τα παράγωγα κοχλικίνης κομπρεταστατίνη-A4 και ZD6126, προκαλούν καταστροφή των μικροσωληνίσκων τουμπουλίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα των νέων αγγείων, με αποτέλεσμα καταστροφή των αγγείων και νέκρωση του όγκου. Επίσης μονοκλωνικά αντισώματα ή ειδικοί προσδότες σχεδιασμένοι κατά ειδικών συστατικών των ενδοθηλιακών κυττάρων θα μπορούσαν να ασκήσουν αντι-αγγειογενετική δράση.

Για μόρια που εκφράζονται εκλεκτικά στα καρκινικά αγγεία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για άμεση δράση σε λειτουργίες των ενδοθηλιακών κυττάρων ή φορείς κυτταροξικών ενώσεων ή γενετικού υλικού για γονιδιακή θεραπεία.

8.2. Αναστολής της αγγειογένεσης

Η διαδικασία της αγγειογένεσης περιλαμβάνει διάφορα στάδια τα οποία ρυθμίζονται από πολλά διαφορετικά μόρια. Τα καρκινικά κύτταρα εκκρίνουν αγγειογενετικούς παράγοντες, π.χ VEGF, οι οποίοι δεσμεύονται σε ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων των προϋπαρχόντων αγγείων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενεργοποιούνται και παράγουν ένζυμα (πρωτεΐνάσες) που αποικοδομούν τη βασική μεμβράνη και το υποκείμενο εξωκυτταρικό υλικό των προϋπαρχόντων αγγείων που περιβάλλουν τον όγκο. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα αρχίζουν επιπλέον να μεταναστεύουν προς το αγγειογενετικό ερέθισμα και να πολλαπλασιάζονται, οδηγώντας στο σχηματισμό νέων αγγείων. Τα νέα αγγεία σταθεροποιούνται με τη βοήθεια υποστηρικτικών κυττάρων (λεία μυϊκά κύτταρα και περικύτταρα) και ωριμάζουν με την έναρξη της ροής αίματος. Αναστολή οποιουδήποτε από τα παραπάνω στάδια μπορεί να προκαλέσει αναστολή της αγγειογένεσης σε κάποιο βάθος.

9.ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Υπάρχουν αρκετές ομάδες φαρμάκων με καινούριους μηχανισμούς δράσης που φαίνονται να είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία του καρκίνου ή άλλων θεραπειών.Τέτοια φάρμακα είναι:

- Μονοκλωνικά αντισώματα για υποδοχείς αυξητικών παραγόντων,
- Αντικαρκινικά Εμβόλια
- Αναστολείς κινασών τυροσίνης
- Αναστολείς αγγειογένεσης
- Αναστολείς τελομέρασης
- Επαγωγείς της απόπτωσης
- Αναστολείς των κυκλινών και των κινασών που εξαρτώνται από τις κυκλίνες
- Αναστολείς φαρνεσυλοτρανσφεράσης

9.1.Μονοκλωνικά αντισώματα

Υπάρχουν μονοκλωνικά αντισώματα έναντι υποδοχέων αυξητικών παραγόντων

όπως η κετουξιμάβη και η τρανστουζουμάβη που αναγνωρίζουν ισόμορφες του EGFR ή η μπεβασιζουμάβη που αναγνωρίζει τον αυξητικό παράγοντα. Το μονοκλωνικά αντισώματα δρουν με τους εξής τρόπους:

- Ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενή.
- Αναστέλλουν τη δέσμευση του ενδογενή προσδέτη στον αντίστοιχο υποδοχέα και την ανταπόκριση που αυτός προκαλεί.
- Μπορούν να μεταφέρουν ραδιενεργά στοιχεία ή τοξίνες που έχουν δεσμευτεί σε αυτά, προκειμένου να δράσουν εκλεκτικά στα (καρκινικά) κύτταρα που υπερκφράζουν το αντιγόνο που αναγνωρίζει το αντίσωμα.

Το βασικό πρόβλημα με τη χορήγηση των αντισωμάτων είναι η πιθανότητα πρόκλησης αλλεργικών αντιδράσεων.Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίζεται με “ανθρωποποίηση” των χορηγουμένων αντισωμάτων, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα ανοσολογικής αντίδρασης στον ασθενή στον οποίο χορηγείται το αντίσωμα.

9.2.Αναστολείς αγγειογενετικών παραγόντων

Πάρα πολλοί αγγειογενετικοί παράγοντες φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στη ρύθμιση της καρκινικής αγγειογένεσης. Ανάμεσα σε αυτούς, οι πιο σημαντικοί είναι ο αυξητικός παράγοντας του ενδοθηλιακών κυττάρων(VEGF) και ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (bFGF). Άλλοι σημαντικοί αυξητικοί παράγοντες σε κάποιες περιπτώσεις φαίνεται να είναι ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF), ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από τα αιμοπετάλια(PDGF) κ.ά. Ενώσεις που επηρεάζουν την παραγωγή αγγειογενετικών παραγόντων, τη δέσμευση τους σε ειδικούς υποδοχείς των ενδοθηλιακών κυττάρων ή την μεταγωγή σήματος από αυτούς έχουν αντιαγγειογενετική δράση. Οι αναστολείς αυτοί ποικίλουν από μικρά μόρια που επιλέχθηκαν από χημικές βιβλιοθήκες, έως μονοκλωνικά αντισώματα, κυτταροκίνες, ριβοένζυμα κ.ά.

Τα μόρια που έχουν χαρακτηριστεί ως σήμερα ειδικοί υποδοχείς του VEGF είναι οι: VEGFR-1 ή FLT-1, VEGFR-2 ή KDR/Flk-1, VEGFR -3 ή Flt-4. Και οι τρεις ανήκουν στην οικογένεια των υποδεχέων με ενεργότητα κινάσης τυροσίνης. Ο χαρακτηρισμός κυρίως του KDR, αλλά και του Flt-1 ,ως στόχων για αντιαγγειογενετική θεραπεία έχει στηριχτεί στα παρακάτω δεδομένα:

- Αναστολή της μεταγωγής σήματος από τον VEGF αναστέλλει τη φυσιολογική αγγειογένεση.
- Η έκφραση του VEGF είναι αυξημένη σε αγγειογενετικούς όγκους.
- Μετάλλαξη στην αλληλουχία ή στόχευση των VEGFRs αναστέλλει την ανάπτυξη όγκων σε πειραματόζωα.

Η μπεβασιζουμάβη (AVASTIN) είναι ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του VEGF (αναστέλλει τη δέσμευσή του στους υποδοχείς του) και ο πρώτος εμπορικά διαθέσιμος αναστολέας. Χορηγείται ενδοφλέβια ως πρώτη γραμμής θεραπεία σε μεταστατικό καρκίνωμα παχέος εντέρου συνδυασμό με κλασσική χημειοθεραπεία. Αποτελεσματικότητα είχε επίσης και στον καρκίνο νεφρού, ωοθηκών ως μονοθεραπεία, μαστού και πνευμόνων ως συνδυασμός με χημειοθεραπεία. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν μπεβασιζουμάβη είναι διάρροια ναυτία και άλγος. Κύριες σοβαρές παρενέργειες είναι η υπέρταση και η αιμορραγία. Σπάνια έχει αναφερθεί διάτρηση του εντέρου, σύνδρομο απώλειας υγρών στο διάμεσο χώρο του εγκεφάλου και διάτρηση του ρινικού φράγματος. Η μπεβασιζουμάβη είναι αποτελεσματική και στην οφθαλμολογία με απευθείας χορήγηση στον οφθαλμό, για βελτίωση της όρασης σε ασθενείς με υγρού τύπου ηλιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας, τη συχνότερη μορφή τύφλωσης στους ηλικιωμένους

Τη δράση του VEGF αναστέλλει και η *αφλιμπεροσέπτη*, η οποία είναι διαλυτός υποδοχέας, σε κλινικές μελέτες για χρήση στην ηλιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας και σε διάφορους τύπους καρκίνου.

Αντιαγγειογενετική δράση έχουν και η *κετουξιμάβη*, καθώς και αναστολείς κινάσων τυροσίνης όπως η *σοραφενίμπη*, η *σουτινίμπη* και η *γεφιντίμπη*.

Επιπρόσθετα, φαρμακολογικές ουσίες εμπλεκόμενες στην αντιαγγειογενεση με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, είναι,

- SUNITINIB(SUTENT). Είναι ένας αναστολέας υποδοχέων με ενεργότητα τυροσινικής κινάσης, που έχει τόσο αντι-αγγειογενετικές όσο και αντι-καρκινικές δραστηριότητες. Η δράση του επιτυγχάνεται μέσα από αναστολή των VEGFR και PDGFR. Μετά από ενθαρρυντικά αποτελέσματα μελετών φάσης III, το φάρμακο εγκρίθηκε από το FDA το 2006 για θεραπεία στρωματικών όγκων και προχωρημένου καρκίνου νεφρού
- SORAFENIB(Nevaxar). Άλλος ένας αναστολέας υποδοχέων με ενεργότητα τυροσινικής κινάσης, χορηγούμενος από το στόμα εγκεκριμένος στη θεραπεία του μεταστατικού νεφρικού καρκίνου με ευρύ φάσμα που συμπεριλαμβάνει αυξητικούς παράγοντες της αγγειογένεσης όπως οι VEGFR, PDGFR.

9.3. Αγγειοστατίνη και αντι-αγγειογενετική θεραπεία των όγκων

Ο σχηματισμός νέων αιμοφόρων αγγείων, μετά την έκκριση αγγειογενετικών παραγόντων από τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα ή τα φλεγμονώδη κύτταρα που διηθούν τον όγκο, έχει ιδιαίτερη σημασία για τη διηθητική ανάπτυξη και τη μεταστατική συμπεριφορά του καρκίνου. Η αγγειοστατίνη, προϊόν πρωτεολυτικής διάσπασης του πλασμινογόνου, αποτελεί ισχυρότατο ενδογενή αναστολέα της αγγειογένεσης. Η αντινεοπλασματική της ιδιότητα αποδείχτηκε, αρχικά, σε πειραματικά μοντέλα. Η αγγειοστατίνη επιφέρει συρρίκνωση και ελάττωση της πυκνότητας των αιμοφόρων τριχοειδών και οδηγεί σε υποστροφή των όγκων, χωρίς να επάγει αντοχή των καρκινικών κύτταρων στα χημικοθεραπευτικά φάρμακα. Την τελευταία πενταετία πληθώρα τέτοιων παραγόντων, που αναστέλλουν την αγγειογένεση έχουν εισέρθει σε πρώιμης φάσης κλινικές μελέτες. Οι παράγοντες αυτοί διακρίνονται, βασικά, σε τρεις κατηγορίες: (α) αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες, οι όποιοι αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κύτταρων και εμποδίζουν το σχηματισμό αυλού και αγγειακού δικτύου, (β) αγγειοτοξικοί παράγοντες, οι όποιοι υποκινούν την απόπτωση των ενδοθηλιακών κύτταρων και την αποδόμηση του αγγειακού δικτύου, και (γ) αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών, παράγοντες δηλαδή οι όποιοι αδρανοποιούν διάφορα ένζυμα, υπεύθυνα για την πρωτεόλυση του υποστρώματος του ξενιστή. Η χρήση των παραγόντων αυτών, ως συμπληρωματική αγωγή μαζί με τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, αναμένεται να οδηγήσει σε μια αποτελεσματικότερη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου.

9.4. Φάρμακα που αναστέλλουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα

Η θαλοδομίδα αναστέλλει διαδικασίες των ενδοθηλιακών κυττάρων που επάγουν τη δημιουργία νέων αγγείων και έχει εγκριθεί για χορήγηση σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, ενώ βρίσκεται σε κλινικές δοκιμές διαφόρων φάσεων για πολλούς τύπους καρκίνο. Ένα ανάλογο της θαλιδομίδης, η λεναλινομίδα χορηγείται στη θεραπεία του μυλοδυσπλαστικού συνδρόμου και σε πολλαπλό μυέλωμα και είναι κλινικές δοκιμές για διάφορους τύπους καρκίνου. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες της θαλιδομίδης είναι η κούραση και δυσκοιλιότητα, ενώ έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος θρομβώσεων, πνευμονικό οίδημα και περιφερειακή νευροπάθεια. Η λεναλιδομίδα μπορεί να προκαλέσει θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, ηπατοξικότητα, ουδετεροπενία και θρομβοκυτταροπενία. Και τα δύο φάρμακα είναι τερατογόνα.

10. Νέοι στόχοι για αναστολή της αγγειογένεσης

Μωσαϊκά αγγεία

Η παρατήρηση ότι στο τοίχωμα των καρκινικών αγγείων υπάρχουν και καρκινικά κύτταρα έχει αναφερθεί από παλιά αλλά μόλις πρόσφατα άρχισε να διερευνάται πιο πολύ. Φαίνεται ότι το 15% των αγγείων ενός όγκου είναι “μωσαϊκά”, δηλαδή έχουν και καρκινικά κύτταρα στο τοίχωμα τους, χωρίς να είναι γνωστοί οι μηχανισμοί που οδηγούν σε αυτά και εάν η παρατήρηση αυτή έχει θεραπευτική αξία.

Λεμφαγγειογένεση

Η παρουσία λεμφαγγείων στους όγκους, η ικανότητα των όγκων να επάγουν τη λεμφαγγειογένεση και ο ρόλος των λεμφαγγείων στη μετάσταση παραμένουν σχετικά νέα πεδία έρευνας. Η δημιουργία από τους όγκους ίσως αποτελέσει νέο θεραπευτικό στόχο.

Πρόδρομα ενδοθηλιακά κύτταρα

Η παρουσία πρόδρομων ενδοθηλιακών κυττάρων στην κυκλοφορία των όγκων υποδεικνύει ότι ίσως αυτά συμμετέχουν στο σχηματισμό νέων καρκινικών αγγείων, γεγονός που έχει επιβεβαιωθεί από πρόσφατες μελέτες. Τα EPCs μπορούν να ενσωματώνονται στο τοίχωμα νέων αγγείων ή/και να εκκρίνουν αγγειογενετικούς παράγοντες που διεγείρουν τη δημιουργία νέων αγγείων. Τα EPCs φαίνεται να είναι ευαίσθητα στη δράση αντιαγγειογενετικών φαρμάκων και ίσως αποτελέσουν στόχους για νέους αναστολείς καρκινικής αγγειογένεσης.

11. Αντιαγγειογενετική θεραπεία σε σύγκριση με την χημειοθεραπεία

Κατά κάποιο τρόπο, η αντιαγγειογενετική θεραπεία είναι όπως η χημειοθεραπεία . Και οι δύο είναι μορφές συστηματικής θεραπείας . Αυτό σημαίνει ότι και οι δύο θεραπείες χρησιμοποιούν φάρμακα που ταξιδεύουν σε όλο τον οργανισμό για να παράγουν τα αποτελέσματά τους . Αλλά τα αντιαγγειογενετικά φάρμακα δεν λειτουργούν με τον ίδιο τρόπο όπως της χημειοθεραπείας. Εξαιτίας αυτού, διαφέρουν σε όσον αφορά τις συνέπειες που μπορεί να προκαλούν και στο πόσο καλά λειτουργούν .

Για το μεγαλύτερο μέρος, τα αντιαγγειογενετικά φάρμακα τείνουν να έχουν ηπιότερες παρενέργειες από ό, τι τα φάρμακα χημειοθεραπείας . Τα φάρμακα της χημειοθεραπείας λειτουργούν με το να επιτίθενται στα κύτταρα του σώματος που αναπτύσσονται και διαιρούνται γρήγορα .Αυτό συμβαίνει γιατί λειτουργούν ενάντια στα καρκινικά κύτταρα . Αλλά μπορούν επίσης να βλάψουν τα άλλα κύτταρα που διαιρούνται γρήγορα, όπως εκείνα στο μυελό των οστών , το δέρμα, το στόμα και τα έντερα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές παρενέργειες , όπως η χαμηλή συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (η οποία μπορεί να προκαλέσει κόπωση, λοιμώξεις , και αιμορραγία) , απώλεια μαλλιών, πληγές στο στόμα , ναυτία και διάρροια.

Σε αντίθεση με τα φάρμακα χημειοθεραπείας, τα αντιαγγειογενετικά φάρμακα δεν βλάπτουν σε τόσο μεγάλο βαθμό τα φυσιολογικά κύτταρα του ξενιστή. Δρουν όπου νέα αιμοφόρα αγγεία σχηματίζονται , έτσι συνήθως δεν προκαλούν αυτά τα είδη παρενεργειών.

Αλλά τα αντιαγγειογενετικά φάρμακα δεν είναι τόσο ακίνδυνα και έχουν τις δικές τους παρενέργειες . Αν και δεν είναι τόσο κοινές ή σοβαρές , όπως εκείνων που προέρχονται από τη χημειοθεραπεία , μπορούν ακόμα να είναι σοβαρές, ή ακόμα και απειλητικές για τη ζωή . Επειδή τα αντιαγγειογενετικά φάρμακα είναι αρκετά νέα , δεν είναι ακόμα σαφές αν οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν μέχρι τώρα θα επανεμφανιστούν με όλη αυτή τη χρήση αυτών των φαρμάκων .

12. Πλεονεκτήματα της αντιαγγειογένεσης

Τα πλεονεκτήματα της αντιαγγειογενετικής θεραπείας είναι τα εξής:

- Είναι αποτελεσματική σε ένα πλήθος συμπαγών και μη συμπαγών όγκων.
- Στοχεύει σε διαδικασίες ειδικές των καρκινικών ιστών , με εξαίρεση το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα. Έτσι δεν αναμένεται να είναι τοξική.
- Τα ενδοθηλιακά κύτταρα (που είναι ο κύριος στόχος μιας αντιαγγειογενετικής διαδικασίας) είναι γενετικά σταθερά και δεν αναπτύσσουν αντίσταση όπως τα καρκινικά. Έτσι ,υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα μακροχρόνιου ελέγχου της ανάπτυξης των όγκων.
- Ο ιστός-στόχος (ενδοθηλιακά κύτταρα) είναι σε άμεση επαφή με το αίμα ,με αποτέλεσμα την εύκολη και άμεση πρόσβαση του φαρμάκου. Επιπλέον, καταστροφή λίγων μόνο ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί να προκαλέσει την καταστροφή πολλών καρκινικών κυττάρων.
- Αυξάνει τη δράση της χημειοθεραπείας ή και της ακτινοθεραπείας.

Παρόλα αυτά, τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα της χρήσης αντιαγγειογενετικών φαρμάκων δεν είναι όσο ενθαρρυντικά όσο αναμενόταν από τα προκλινικά αποτελέσματα. Έτσι, η ανάπτυξη αντιαγγειογενετικών φαρμάκων πρέπει να θεωρείται ότι βρίσκεται ακόμα σε πρώιμα στάδια. Αυτό που κρίνεται απαραίτητο είναι η ανάπτυξη μοντέλων όγκων που θα προσεγγίζουν περισσότερο την ανάπτυξη των ανθρώπινων όγκων και η ταυτοποίηση πιο ειδικών στόχων και δεικτών που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ΙΑΤΡΙΚΗ, 76(1), 32-38, 1999 – Ανασκόπηση & ΙΑΤΡΙΚΗ, 73(6), 484-490, 1998 - Ανασκόπηση
- Αγγειογένεση και κακοήθης μετασχηματισμός: Ρόλος και μηχανισμός δράσης της ακτιβίνης α _/Αικατερίνη Πανοπούλου
- Μοριακή Φαρμακολογία εκδόσεις Παριζιάνου ,199-206.
- Βασικές αρχές ενδονεοπλασματικής αγγειογένεσης/α. Γιατρομανωλάκη, μ. Κουκουράκης
- Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Volume 16, Issue 8, 15 April 2006, Pages 2158-2162/Rabindranath Tripathy, Alyssa Reiboldt, Patricia A. Messina, Mohamed Iqbal, Jasbir Singh, Edward R. Bacon, Thelma S. Angeles, Shi X. Yang, Mark S. Albom, Candy Robinson, Hong Chang, Bruce A. Ruggeri, John P. Mallamo
- Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling by Stevan R. Hubbard and W. Todd Miller
- Anti-Angiogenic Therapeutic Drugs for Treatment of Human Cancer/Han-Chung Wu1, Chia-Ting Huang, and De-Kuan Chang/Institute of Cellular and Organismic Biology, Academia Sinica, Taipei, Taiwan
- The biology of VEGF and its receptors./Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J

Web

- <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/angiogenesis-inhibitors>
- http://en.wikipedia.org/wiki/Receptor_tyrosine_kinase
- <http://www.news-medical.net/health/What-is-VEGF.aspx>
- http://en.wikipedia.org/wiki/VEGF_receptors